

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP03/07645

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)



| | |
|-------------------|-----|
| REC'D 14 OCT 2003 | |
| WIPO | PCT |

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
 einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 31 975.1

Anmeldetag: 14. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: november Aktiengesellschaft
 Gesellschaft für Molekulare Medizin, Erlangen/DE

Bezeichnung: Verwendung eines Einwegbehälters, mikrofluidische
 Vorrichtung und Verfahren zur Bearbeitung von
 Molekülen

IPC: B 01 L, B 01 J, G 01 N

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
 sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

Wallner

Verwendung eines Einwegbehälters, mikrofluidische Vorrichtung und Verfahren zur Bearbeitung von Molekülen

Die Erfindung betrifft eine Verwendung eines Einwegbehälters,
5 eine mikrofluidische Vorrichtung sowie ein Verfahren zur Bearbeitung von Molekülen.

Nach dem Stand der Technik sind allgemein Analyseautomaten zur Durchführung chemischer und biochemischer Reaktionen bekannt. Dabei werden für die Reaktion notwendige Lösungen mittels einer Saugpumpe aus einem Vorratsbehälter entnommen und einem Probenraum zugeführt. Daneben sind auch automatische Analysevorrichtungen bekannt, bei denen zur Reaktion erforderliche Lösungen beispielsweise mittels einer Kolbenpumpe
15 zugeführt werden. - Bei den bekannten Vorrichtungen kann es nachteiligerweise zu einer Verschmutzung der Lösungen kommen. Die erforderlichen Lösungen sind in der Regel in einem bestimmten Volumen vorzulegen. Insoweit besteht die Gefahr eines nicht exakten Abfüllens durch den Anwender. Automatische
20 Analysevorrichtungen müssen nach jeder Analyse sorgfältig gereinigt werden. Das ist zeitaufwändig. Abgesehen davon kann es auch bei einer sorgfältigen Reinigung dazu kommen, dass ein Rückstand in der Vorrichtung verbleibt. Ein solcher Rückstand führt zur Verfälschung von Ergebnissen bei später
25 durchgeführten Analysen.

Aus dem Bereich der Medizin sind z. B. aus der DE 33 90 336 T1 Einwegspritzen bekannt. Solche Einwegspritzen werden z. T. befüllt vorgehalten. Ein in einem Zylinder geführter Kolben
30 ist so ausgeführt, dass die im Zylinder aufgenommene Flüssigkeit manuell mittels des Kolbens herausgedrückt werden kann.

Aus dem medizinischen Bereich sind des Weiteren Ampullen zur Aufnahme flüssiger Medikamente bekannt. Solche Medikamente können beispielsweise mittels einer Spritze injiziert werden. Die Abfüllung eines exakten Volumens im μl -Bereich ist damit
5 nicht möglich.

Nach dem Stand der Technik sind des Weiteren so genannte mikrofluidische Vorrichtungen zum Nachweis vorgegebener biochemischer Moleküle bekannt. Solche Vorrichtungen arbeiten mit geringen Volumina. Damit ist ein Nachweis biochemischer Moleküle, z. B. von DNA, möglich. Eine solche Vorrichtung ist beispielsweise aus der EP 0 397 424 A2 oder der EP 0 189 316 B1 bekannt.

15 Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere eine Verwendung, eine mikrofluidische Vorrichtung und ein Verfahren angegeben werden, welche eine vereinfachte und möglichst genaue automatisierte Durchführung einer Probenvorbereitung zur
20 Durchführung chemischer Nachweisreaktionen und/oder chemische Nachweisreaktionen ermöglichen. Insbesondere soll eine vereinfachte automatisierte Vorbereitung von Proben zum Nachweis biochemischer Moleküle, wie DNA, ermöglicht werden.

25 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 21 und 47 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 20, 22 bis 26 und 48 bis 56.

Nach Maßgabe der Erfindung ist die Verwendung eines Einwegbehälters vorgesehen, welcher einen Zylinder mit einem darin
30 verschiebbar geführten Kolben und einen an einem dem Kolben gegenüberliegenden ersten Ende des Zylinders vorgesehen Anschluss aufweist, zur Erzeugung einer Druckdifferenz in einer

mikrofluidischen Vorrichtung und zur Bereitstellung eines Mittels zur Bearbeitung von Molekülen und/oder als Reaktionsgefäß.

- 5 Ein solcher Einwegbehälter kann kostengünstig hergestellt werden. Er kann mittels geeigneter Automaten exakt mit einem vorgegebenen Volumen befüllt werden. Dabei kann der Befüllvorgang so geführt werden, dass eine Kontamination ausgeschlossen ist. Der Einwegbehälter kann nicht nur als Vorratsbehälter für das Mittel zur Bearbeitung von Molekülen dienen, sondern auch als Reaktionsgefäß. Dazu kann z. B. zunächst ein Mittel zur Bearbeitung von Molekülen in eine mikrofluidische Vorrichtung und anschließend aus der mikrofluidischen Vorrichtung wieder eine Lösung in den Einwegbehälter gedrückt
10 oder gesaugt werden. Die Einwegbehälter sind leicht handhabbar. Ein Betrieb mikrofluidischer Vorrichtungen ist damit schnell, einfach und leicht durchführbar.

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter einer "mikrofluidischen Vorrichtung" eine Vorrichtung zur Durchführung einer Analyse, Synthese, Aufreinigung und/oder Erhöhung der Konzentration von Molekülen verstanden. Eine solche mikrofluidische Vorrichtung bildet gegenüber der Umwelt ein geschlossenes System. Eine in der mikrofluidischen Vorrichtung
20 aufgenommene Probe wird zur Durchführung der jeweiligen Reaktion über mindestens einen darin vorgesehenen Kanal hin- und herbewegt und ggf. mit einer in der mikrofluidischen Vorrichtung vorgelegten Flüssigkeit in Kontakt gebracht. Der Kanal ist dabei so ausgestaltet, dass die Flüssigkeit exakt über
25 einen vorgegebenen Abschnitt verschoben und damit präzise an einen vorgegebenen Ort der Vorrichtung bewegt werden kann.

Nach einer Ausgestaltung ist vorgesehen, dass das Mittel zur Bearbeitung eine Flüssigkeit, ein Gel oder ein Feststoff oder eine Kombination daraus ist. Der Feststoff kann zumindest einen der folgenden Bestandteile umfassen: lösliche oder suspendierbare Partikel, Lyophilisat, chromatografisches Material, vorzugsweise einen Ionentauscher oder eine Affinitätsmatrix. Das Mittel zur Bearbeitung kann aber auch der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Lyseflüssigkeit, Elutionsflüssigkeit, Pufferlösung, beads, Enzyme, Primer, Reaktanten, Reagenzien.

Die vorgeschlagenen Einwegbehälter werden vorzugsweise als Kit bereitgehalten. Ein solcher Kit kann für bestimmte Analyse- oder Diagnosezwecke vorkonfektioniert sein. Er kann beispielsweise zum Aufschluss von Zellen erforderliche Lösungen sowie Adsorptionsmittel für DNA enthalten. Vorteilhafterweise sind die Einwegbehälter je nach Art des darin vorgelegten Mittels zur Bearbeitung von Molekülen beispielsweise in ihrem Durchmesser oder in ihrer Länge unterschiedlich ausgebildet. Damit kann verhindert werden, dass ein Einwegbehälter versehentlich an einen nicht korrekten Anschluss eines mikrofluidischen Systems angeschlossen wird. Eine Aufnahme des mikrofluidischen Systems ist in diesem Fall so ausgeführt, dass darin nur der jeweils korrekte Einwegbehälter einsetzbar ist. Selbstverständlich ist es auch möglich, zur Vermeidung von Verwechslungen einen entsprechenden Aufdruck oder eine Farbgebung auf dem Einwegbehälter vorzusehen.

Bei der Bearbeitung der Moleküle kann es sich um eine Analyse, Synthese, Aufreinigung und/oder Erhöhung der Konzentration der Moleküle handeln. Derartige Reaktionen finden stets in vitro statt.

Zweckmäßigerweise ist der Einwegbehälter mit dem Mittel zur Bearbeitung vollständig gefüllt. Bei dem Mittel zur Bearbeitung handelt es sich in diesem Fall um eine Flüssigkeit, eine Paste, in Gel oder dgl.. Unter einer vollständigen Füllung wird eine im Wesentlichen blasenfreie Füllung verstanden, bei welcher der Anteil an Gasblasen $< 1,0$ Vol.%, vorzugsweise $< 0,1$ Vol.%, besonders vorzugsweise $< 0,01$ Vol.%, ist. Flüssigkeiten werden vor dem Befüllen des Einwegbehälters zweckmäßigerweise entgast. Das Befüllen erfolgt unter sterilen Bedingungen. Es ist auch möglich, den Einwegbehälter nach dessen Befüllung zu sterilisieren. Damit wird die Haltbarkeit des im Einwegbehälter aufgenommenen Mittels zur Bearbeitung erhöht.

Der Kolben kann aus einem elastischen Werkstoff, vorzugsweise aus Gummi oder Kunststoff, hergestellt sein. Er kann zumindest eine umlaufende im Querschnitt symmetrische Dichtung aufweisen. Das ermöglicht ein wiederholtes Hin- und Herschieben des Kolbens, wobei jederzeit eine vollständige Dichtwirkung gewährleistet ist.

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist der Kolben korrespondierend zum Anschluss ausgebildet, so dass bei am ersten Ende anliegendem Kolben eine vollständige Entleerung des Zylinders und ggf. des Anschlusses möglich ist. Das ermöglicht eine besonders exakte Verfahrensführung; es bleiben keinerlei Restvolumina im Einwegbehälter zurück. Sofern der Anschluss ein Volumen aufweist, wird auch eine Entleerung dieses Volumens gewährleistet.

Nach einer weiteren Ausgestaltung weist der Kolben ein Mittel zum Eingriff eines Schub- und/oder Schleppmittels auf. Das ermöglicht einen einfachen Anschluss des Einwegbehälters an eine Vorrichtung zum Bewegen des Kolbens. Bei dem Mittel zum

Eingriff kann es sich um eine zentrisch im Kolben vorgesehene Ausnehmung, z. B. eine halbkugel- oder kegelförmige Ausnehmung, um ein Gewinde, einen Bajonett- oder einen Rastverschluss oder dgl. handeln. Es kann auch sein, dass am Kolben
5 ein Schub- und/oder Schleppmittel angebracht ist. Es kann sich dabei um eine Stange oder einen Zylinder handeln. In diesem Fall weist das Schub- und/oder Schleppmittel am freien Ende ein Mittel zum Eingriff in eine Schub- und/oder Schleppvorrichtung auf. Bei dem Mittel zum Eingriff kann es sich um
10 einen Durchbruch, um radial abstehende Fortsätze, einen Flansch oder dgl. handeln. Das Mittel zum Eingriff ist zweckmäßigerweise so ausgeführt, dass es durch ein Einstecken eine Schub- und/oder Schleppstange einer Schub- und/oder Schleppvorrichtung verbunden werden kann.

15

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist der Zylinder aus einem transparenten Material hergestellt. Das erlaubt eine einfache Sichtkontrolle. Es kann sofort festgestellt werden, ob der Zylinder beispielsweise korrekt, d. h. blasenfrei, befüllt
20 ist. Der Zylinder kann insbesondere zur Aufnahme lichtempfindlicher Reagenzien auch aus einem lichtundurchlässigen Material hergestellt sein. Der Zylinder ist vorzugsweise aus einem für das darin aufgenommene Mittel zur Bearbeitung inneren Material hergestellt.

25

Der Zylinder ist zweckmäßigerweise aus einem elastischen Kunststoff, vorzugsweise Polypropylen, hergestellt. Auch Polyethylen oder Polycarbonat eignen sich zur Herstellung des Zylinders. Bei der Verwendung eines elastischen Materials
30 wird eine besonders gute Dichtwirkung erreicht.

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist der Anschluss mit einem Verschlussmittel verschlossen. Es kann sich bei dem Ver-

schlussmittel um eine Gummi- oder Kunststoffmembran, eine Kugel, einen Kegel oder einen Verschluss-Zylinder handeln. Vorteilhafterweise sind die Kugel, der Kegel und/oder der Verschluss-Zylinder aus einem für das aufgenommene Mittel zur
5 Bearbeitung inerten Kunststoff oder aus Glas hergestellt.

Nach einer weiteren besonders vorteilhaften Ausgestaltung ist an einem dem Anschluss gegenüberliegenden zweiten Ende des Zylinders ein radial nach innen vorspringender, eine Verschiebung des Kolbens aus dem Zylinder blockierender Vorsprung vorgesehen. Damit wird eine Entfernung des Kolbens unmöglich gemacht. Eine unerwünschte Manipulation des Einwegbehälters wird vermieden.

15 Nach einer weiteren Ausgestaltung ist ein Mittel zum automatischen Auslesen von Informationen über das im Einwegbehälter aufgenommene Mittel zur Bearbeitung vorgesehen. Bei dem Mittel kann es sich um einen Barcode, einen Transponder, einen Chip oder eine spezifische Formgebung handeln. Ein Barcode
20 kann beispielsweise auf der Außenseite des Zylinders aufgedruckt oder mittels eines Etiketts aufgebracht sein. Ein Transponder oder ein geeigneter Chip können an einer geeigneten Stelle des Einwegbehälters eingegossen sein. Ferner kann es sein, dass der Zylinder eine spezifische Formgebung, beispielsweise an der Außenseite vorgesehene Vorsprünge oder
25 Ausnehmungen aufweist, welche in kodifizierter Form die Information enthalten.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist eine mikrofluidische
30 Vorrichtung zur Bearbeitung von Molekülen mit einer mindestens einen Kanal zur Beförderung einer Probe aufweisenden Einrichtung vorgesehen, wobei am Kanal mindestens zwei Anschlussstücke zum Anschließen zweier Einwegbehälter vorgese-

hen sind, wobei jeder der Einwegbehälter einen Zylinder mit einem darin verschiebbar geführten Kolben und einen an einem dem Kolben gegenüberliegenden ersten Ende des Zylinders vorgesehenen Anschluss aufweist, und wobei die Einwegbehälter mit dem daran vorgesehenen Anschluss jeweils an einem der Anschlussstücke anschließbar sind, so dass durch Verschieben einer der Kolben Flüssigkeit durch den Kanal beförderbar ist.

Die vorgeschlagene mikrofluidische Vorrichtung ist besonders einfach ausgestaltet. Es kann auf die Verwendung von Mikropumpen und dgl. verzichtet werden. Ein Druck zum Verschieben der Flüssigkeit im Kanal der mikrofluidischen Vorrichtung wird durch das Verschieben der Kolben erzeugt. Die Einwegbehälter dienen nicht nur zur Bereitstellung von Mitteln zur Bearbeitung von Molekülen, sondern auch als Reaktionsraum. Bei einem Anschluss mindestens zweier Einwegbehälter an die mikrofluidische Vorrichtung ist es möglich, durch Hin- und Herbewegen einer Flüssigkeit zwischen den Einwegbehältern beispielsweise biologisches Material aufzureinigen oder aufzuschließen. Die vorgeschlagene mikrofluidische Vorrichtung ist überraschend einfach aufgebaut. Sie ist leicht handhabbar. Durch die Verwendung der vorgeschlagenen Einwegbehälter entfällt die Notwendigkeit des manuellen Vorlegens exakter Volumina beispielsweise von zur Durchführung von Reaktionen erforderlichen Flüssigkeiten. Eine Kontamination ist praktisch ausgeschlossen. Mit den vorgeschlagenen mikrofluidischen Vorrichtungen können schnell und zuverlässig exakte Ergebnisse erzielt werden.

Nach einer Ausgestaltung ist der Kanal ein Kanalsystem aus mehreren miteinander verbundenen Kanälen. Der Kanal oder das Kanalsystem können zumindest abschnittsweise mäanderförmig ausgebildet sein. Die Einrichtung kann in Verbindung mit dem

Kanal eine mikrofluidische Mischkammer und/oder eine mikrofluidischen Reaktionsraum und/oder einen mikrofluidischen Detektionsraum und/oder eine Blasenfalle aufweisen. Der Kanal kann einen Durchmesser von höchstens 2 mm, vorzugsweise weniger als 1,5 mm aufweisen.

Die Einrichtung kann ferner zumindest ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Mittel aufweisen: Sensor, Elektrode, Heizdraht, Sieb, Filter, Membran, Affinitätsmatrix, vorgelegte Substanz oder Magnet. Ferner kann ein das Anschlussstück mit dem Kanal verbindender Verbindungskanal vorgesehen sein. Darüberhinaus kann eine mit dem Kanal verbundene, vorzugsweise mittels eines ersten Ventils, verschließbare Eingangsöffnung vorgesehen sein. Ferner kann eine mit dem Kanal verbundene, vorzugsweise mittels eines zweiten Ventils, verschließbare Ausgangsöffnung vorgesehen sein. Die vorgeschlagenen Ausgestaltungen der Einrichtung ermöglichen eine differenzierte und automatisierte Verfahrensführung. Die Anordnung und Ausgestaltung des Kanals sind zweckmäßigerweise so gewählt, dass die gewünschte Reaktion einfach und schnell durchführbar ist.

Vorteilhafterweise ist durch das Verschieben der Kolben Flüssigkeit in den anderen Einwegbehälter beförderbar. Dabei kann der Kolben in anderen Einwegbehälter zurückgedrückt werden. Es kann aber auch sein, dass der Kolben im anderen Behälter durch eine Schleppstange zurückgezogen wird.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist jedes Anschlussstück einen Rohrstutzen, vorzugsweise eine Hohlnaudel, zum Öffnen eines den Anschluss verschließenden Verschlussmittels auf. Das Anschlussstück oder der Rohrstutzen kann mit einem weiteren Verschlussmittel verschlossen sein.

Es kann sich dabei um eine Gummi- oder Kunststoffmembran oder dgl. handeln. Damit wird eine Kontamination der Einrichtung und/oder einer darin vorgelegten Flüssigkeit vermieden. Bei dem Einwegbehälter kann es sich zweckmäßigerweise um einen
5 Einwegbehälter mit den vorbeschriebenen Merkmalen handeln.

Jeder der Einwegbehälter kann einen zu den Anschlussstücken korrespondierenden Anschluss aufweisen. Das ermöglicht einen einfachen und dichten Anschluss der Einwegbehälter am Anschlussstück. Der Anschluss kann mit einem Verschlussmittel, beispielsweise einer Kunststoff- oder Gummimembran, einer Metallfolie oder dgl., verschlossen sein.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die
15 Einrichtung ein Mittel zum Fixieren des Einwegbehälters in eine relativ zum Anschlussstück festen Stellung auf. Damit wird ein unerwünschtes Lösen des Anschlusses vom Anschlussstück vermieden. Es kann nicht zu Undichtigkeiten insbesondere bei einer Bewegung einer Flüssigkeit aus dem Einwegbehälter in die Einrichtung oder von der Einrichtung in den Einwegbehälter kommen. Bei dem Mittel zum Fixieren kann es sich beispielsweise um eine Gewinde, einen Barionettverschluss oder dgl. handeln. So können über das Anschlussstück beispielsweise ein Innen- und der Anschluss ein Außengewinde
20 aufweisen. Eine Kontamination des im Einwegbehälter aufgenommenen Mittels zur Bearbeitung der Moleküle wird vermieden.
25

Vorteilhafterweise weist die Einrichtung mindestens eine zum Außendurchmesser des Einwegbehälters korrespondierende, vorzugsweise zylindrische, Ausnehmung zum Führen des Anschlusses des Einwegbehälters in eine Eingriffsposition mit dem Anschlussstück auf. Das erleichtert das Anschließen des Einweg-
30

behälters. Ein fehlerhafter, möglicherweise nicht ausreichend dichter Anschluss wird verhindert.

Des Weiteren kann das Mittel zum Fixieren ein Mittel zum Hal-
5 ten des in die Ausnehmung vollständig eingeschobenen und in
das Anschlussstück eingreifenden Einwegbehälters in einer fi-
xierten Position aufweisen. Damit wird ein unerwünschtes Lö-
sen des Anschlusses vom Anschlussstück verhindert. Bei dem
Mittel zum Halten kann es sich beispielsweise um zumindest
10 ein das zweite Ende des Einwegbehälters randlich umgreifendes
erstes Rastmittel handeln.

Nach einer weiteren Ausgestaltung ist ein Abstand zwischen
dem ersten Rastmittel und dem Anschlussstück so gewählt, dass
15 der Einwegbehälter in die Ausnehmung einführbar ist, ohne
dass ein daran vorgesehenes Verschlussmittel geöffnet wird.
Das ermöglicht es, den Einwegbehälter bereits herstellersei-
tig in eine der vorgegebenen Ausnehmungen einzusetzen. Damit
wird ein unkorrektes Einsetzen der Einwegbehälter beim Anwen-
20 der vermieden. Es kann herstellerseitig bereits die Einrich-
tung vorkonfektioniert mit den zum jeweiligen Zweck geeigne-
ten Einwegbehältern geliefert werden. Eine solche vorkonfek-
tionierte Einrichtung, die beispielsweise nach Art einer Kas-
sette ausgebildet sein kann, muss dann lediglich noch in ein
25 geeignetes Gerät zur automatischen Bewegung der Kolben einge-
setzt und mit der zu bearbeitenden Probe befüllt werden.
Fehlbedingungen und Kontaminationen werden mit einer solchen
vorkonfektionierten Einrichtung praktisch ausgeschlossen.

30 Der Einwegbehälter ist in der Ausnehmung zweckmäßigerweise
mit ungeöffnetem Verschlussmittel aufgenommen. Am Zylinder
des Einwegbehälters und/oder an der Innenwand der Ausnehmung
können zweite Rastmittel vorgesehen sein. Die zweiten Rast-

mittel können so ausgebildet sein, dass der Einwegbehälter in eine Rastposition verschiebbar ist, in welcher der Anschluss das Anschlussstück flüssigkeitsdicht verschließt. Eine solche Ausgestaltung ist zweckmäßig, sofern das Anschlussstück oder
5 der Rohrstutzen nicht mit einem zweiten Anschlussmittel verschlossen sind. Die zweiten Rastmittel können ferner so ausgebildet sein, dass der Einwegbehälter von der ersten in eine zweite Rastposition verschiebbar ist, in welcher der Anschluss das Anschlussstück flüssigkeitsdicht verschließt und
10 der Rohrstutzen das Verschlussmittel durchstößt. In der zweiten Rastposition wird erst eine Verbindung zwischen dem Einwegbehälter und dem Kanal hergestellt. Es ist dann möglich, beispielsweise eine Flüssigkeit vom Einwegbehälter in den Kanal zu drücken.

15

Vorteilhafterweise ist der Kanal mit Flüssigkeit gefüllt. Damit kann eine blasenfreie Flüssigkeitssäule in der gesamten Vorrichtung einfach hergestellt werden. Das ermöglicht ein besonders exaktes Verschieben der Flüssigkeit im Kanal.

20

Nach einer weiteren Ausgestaltung können mehrere Ausnehmungen in paralleler Anordnung vorgesehen sein. Das vereinfacht und verbilligt den Aufbau eines Geräts zur automatischen Bewegung der Kolben der Einwegbehälter. Ein solches Gerät muss in diesem Fall lediglich mit einer Vielzahl zum Niederdrücken der
25 Kolben geeigneter nebeneinander liegender Schubstangen ausgestattet sein, die nach einem vorgegebene Programm bewegt werden. Außerdem trägt die parallele Anordnung der Ausnehmungen zu einer besonders kompakten Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei.
30

Vorteilhafterweise ist die Einrichtung einstückig aus Kunststoff hergestellt. Die Kosten für die Herstellung der vorge-

schlagenen Einrichtung sind nicht besonders hoch. Die Einrichtung kann beispielsweise mittels Spritzguss hergestellt werden. Die aus der Einrichtung mit den Einwegbehältern kombinierte Vorrichtung lässt sich insgesamt ohne großen Aufwand
5 herstellen. Sie kann nach Art einer Einwegvorrichtung bereitgehalten werden.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Bearbeitung von Molekülen mit folgenden Schritten vorgesehen:

10

Bereitstellen mindestens zweier Einwegbehälter, von denen jeder einen Zylinder mit einem darin verschiebbar geführten Kolben und einen an einem dem Kolben gegenüberliegenden ersten Ende des Zylinders vorgesehenen Anschluss aufweist,

15

Bereitstellen einer mikrofluidischen Einrichtung mit mindestens einem Kanal, wobei am Kanal mindestens zwei Anschlussstücke zum Anschließen der Einwegbehälter vorgesehen sind,

20

Anschließen der Einwegbehälter mit den daran vorgesehenen Anschlüssen an den Anschlussstücken,

25

Verschieben eines der Kolben, so dass eine Flüssigkeit in dem Kanal befördert wird.

30

Das vorgeschlagene Verfahren ermöglicht eine besonders einfache Bearbeitung von Molekülen. Der Druck zur Bewegung bzw. Beförderung der Flüssigkeit im Kanal der mikrofluidischen Vorrichtung wird durch Verschieben der Kolben in den Einwegbehältern erzeugt. Auf diese Weise kann die Flüssigkeit einfach von einem Ort an den anderen in der mikrofluidischen Vorrichtung befördert werden. Es sind insbesondere keine Mikropumpen, Ventile und dgl. erforderlich.

Zweckmäßigerweise ist die Flüssigkeit in einem der Einwegbehälter enthalten. Es kann auch sein, dass im Kanal Flüssigkeit vorgelegt ist. Das ermöglicht die einfache Herstellung einer blasenfreien Flüssigkeitssäule in der vorgeschlagenen mikrofluidischen Einrichtung. Die mikrofluidische Einrichtung kann als weiteres Einwegteil vorgehalten werden. Die Flüssigkeit kann von einem in den anderen Behälter befördert werden. Beim Befüllen eines der Einwegbehälter wird zweckmäßigerweise der darin aufgenommene Kolben durch den Flüssigkeitsdruck verschoben. In diesem Fall ist es nicht erforderlich, den Kolben mittels einer besonderen Schleppvorrichtung zu schleppen, um die Flüssigkeit in den Einwegbehälter zu befördern. Durch Verschieben eines der Kolben kann eine im Kanal befindliche Flüssigkeit in einen vorgegebenen, vorzugsweise mäanderförmig ausgebildeten, Abschnitt des Kanals und/oder einer mikrofluidischen Mischkammer und/oder einen mikrofluidischen Reaktionsraum und/oder einen mikrofluidischen Detektionsraum und/oder eine Blasenfalle verschoben werden. Das Verschieben der Kolben ermöglicht eine exakte Verschiebung der Flüssigkeit. Die Flüssigkeit kann nach einem vorgegebenen Programm an bestimmten Stellen des Kanals bearbeitet werden. Der vorgegebene Abschnitt des Kanals kann zu diesem Zweck einen mäanderförmigen Kanal und/oder mikrofluidischen Detektionsraum aufweisen. Zur Steuerung der Bewegung der Flüssigkeit im Kanal können ferner mindestens ein darin vorgesehenes Ventil gemäß einem vorgegebenen Programm geöffnet und/oder geschlossen werden. Nach dem vorgegebenen Programm erfolgen auch die Bewegungen der Kolben, so dass die Flüssigkeit im Kanal bzw. in den Einwegbehältern gemäß vorgegebenen Reaktionsschritten bewegt wird.

Nach einer weiteren Ausgestaltung werden die Einwegbehälter in an der mikrofluidischen Einrichtung vorgesehene Ausnehmungen eingeschoben. Das ermöglicht ein exaktes Führen der an den Einwegbehältern vorgesehenen Anschlüsse zu den Anschlussstücken der mikrofluidischen Einrichtung. Bei der Verbindung des Anschlusses mit dem Anschlussstück wird der Einwegbehälter zweckmäßigerweise relativ zum Anschlussstück fixiert. Dazu kann ein Mittel zum Fixieren vorgesehen sein. Die Fixierung erfolgt zweckmäßigerweise erst dann, wenn der Anschluss ordnungsgemäß mit dem Anschlussstück verbunden ist. So kann die Herstellung einer undichten Verbindung vermieden werden.

Der Einwegbehälter kann nach einer weiteren Ausgestaltung in der an der Einrichtung vorgesehenen Ausnehmung in eine erste Rastposition verschoben werden, so dass der Anschluss das Anschlussstück flüssigkeitsdicht verschließt. Des Weiteren kann der Einwegbehälter von der ersten in eine zweite Rastposition verschoben werden, so dass der Anschluss das Anschlussstück flüssigkeitsdicht verschließt und der Rohrstutzen das Verbindungsmittel durchstößt. In der zweiten Rastposition ist erst eine Verbindung zwischen dem Einwegbehälter und dem Kanal hergestellt.

Vorteilhafterweise wird die Flüssigkeit durch das Verschieben der Kolben derart in der Einrichtung befördert, dass die zur Durchführung mindestens einer der folgenden Verfahren erforderlichen Schritte ausgeführt werden: Waschen, Aufreinigung, PCR, Detektion. Die vorgenannten Verfahren eignen sich insbesondere zum Nachweis von DNA aus unterschiedlichen Proben.

Nachfolgend werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Schnittansicht eines ersten Einwegbehälters,
- 5 Fig. 2 eine schematische Teilschnittansicht einer ersten mikrofluidischen Vorrichtung,
- Fig. 3 die Teilschnittansicht nach Fig. 2 mit eingesetztem Einwegbehälter,
- 10 Fig. 4 die Teilschnittansicht gemäß Fig. 3 mit Schubstange,
- Fig. 5 die Teilschnittansicht gemäß Fig. 4 mit teilweise eingedrücktem Kolben,
- 15 Fig. 6 eine schematische Schnittansicht eines zweiten Einwegbehälters,
- Fig. 7 eine schematische Schnittansicht einer mikrofluidischen Einrichtung mit dem zweiten Einwegbehälter gemäß Fig. 6,
- 20 Fig. 8 die Anordnung gemäß Fig. 7, wobei der zweite Einwegbehälter an der mikrofluidischen Einrichtung angeschlossen ist,
- 25 Fig. 9 die Anordnung gemäß Fig. 8, wobei weitere Einwegbehälter angeschlossen sind,
- 30 Fig. 10 die Anordnung gemäß Fig. 9, wobei ein Probenbehälter angeschlossen ist,

Fig. 11 die Anordnung gemäß Fig. 10, wobei der Probenbehälter entleert worden ist,

Fig. 12 die Anordnung gemäß Fig. 11, wobei der zweite Einwegbehälter entleert worden ist,

Fig. 13 eine Schnittansicht einer weiteren mikrofluidischen Einrichtung und

Fig. 14a - c Schnittansichten des Anschlusses und des Anschlussstücks in verschiedenen Raststellungen.

Fig. 1 zeigt eine schematische Schnittansicht eines ersten Einwegbehälters. In einem zweckmäßigerweise aus einem transparenten Kunststoff, beispielsweise Polyethylen oder Polypropylen, hergestellten Zylinder 1 ist verschiebbar ein, z. B. aus Kunststoff oder Gummi hergestellter Kolben 2 verschiebbar geführt. An einem dem Kolben 2 gegenüberliegenden ersten Ende E1 des Zylinders 1 ist ein Anschluss 3 vorgesehen. Der Anschluss 3 ist mit einem Verschlussmittel 4, hier beispielsweise in Form einer Glaskugel, verschlossen. In dem durch den Zylinder 1 und den darin befindlichen Kolben 2 gebildeten Volumen ist eine Flüssigkeit F aufgenommen. Es kann sich dabei beispielsweise um eine Lyseflüssigkeit, eine Elutionsflüssigkeit, eine Pufferlösung oder dgl. handeln. Der Kolben 2 ist an seiner dem ersten Ende E1 des Zylinders 1 zugewandten Seite korrespondierend zum ersten Ende E1 des Zylinders 1 ausgebildet. Er weist insbesondere einen zur Ausformung des Anschlusses 3 korrespondierenden Vorsprung 5 auf. Sofern der Kolben 2 vollständig bis an das erste Ende E1 gedrückt wird, erfüllt der Vorsprung 5 den Anschluss 3, so dass eine vollständige Entleerung der Flüssigkeit F aus dem Zylinder 1 und dem durch den Anschluss 3 gebildeten Volumen möglich ist. An

der dem Vorsprung 5 gegenüberliegenden Seite des Kolbens 2 kann eine zentrische Ausnehmung 7, ein zentrischer Vorsprung 5 oder dgl. zum Eingriff einer Schub- und/oder Schleppstange vorgesehen ist. Ein dem ersten Ende E1 gegenüberliegendes
 5 zweites Ende des Zylinders 1 ist mit dem Bezugszeichen E2 bezeichnet.

Fig. 2 zeigt eine Schnittansicht einer mikrofluidischen Vorrichtung 13, und zwar eine Aufnahme 6 für den in Fig. 1 gezeigten Einwegbehälter. Die Aufnahme 6 weist eine dem Durchmesser des Zylinders 1 korrespondierende zylindrische Ausnehmung 7 auf. Die Ausnehmung 7 ist so ausgeführt, dass darin der Einwegbehälter einschiebbar ist. Der Anschluss 3 wird dabei so geführt, dass er korrekt in eine Eingriffsposition eines Anschlussstücks 8 gelangt. Das Anschlussstück 8 kann eine
 10 Hohlneedle 9 umfassen, mit welcher das Verschlussmittel 4 durchstoßen oder in den Zylinder 1 gedrückt und damit eine Verbindung des Zylinders 1 mit der mikrofluidischen Vorrichtung 13 erreicht wird.

20

Fig. 3 zeigt den unter Verwendung der Aufnahme 6 am Anschlussstück 8 angeschlossenen Einwegbehälter. Zum Überführen der Flüssigkeit F kann mittels einer Schubstange 10 der Kolben 2 in Richtung des Anschlussstücks 8 gedrückt werden. Diese
 25 Situation ist in den Fig. 4 und 5 gezeigt.

Fig. 6 zeigt im Querschnitt einen zweiten Einwegbehälter. Der Zylinder 1 weist am zweiten Ende E2 ein radial nach innen weisendes Rückhaltemittel 11 auf. Mit dem Rückhaltemittel 11
 30 wird ein Verschieben des Kolbens 2 über das zweite Ende E2 hinaus verhindert. Der Kolben 2 weist an seiner dem Anschluss 3 abgewandten Seite ein Eingriffsmittel 12 zum Anschluss 3 an eine Schub- und/oder Schleppstange auf. Das Eingriffsmittel

12 kann - wie hier gezeigt ist - beispielsweise in Form eines Stempels ausgeführt sein. Selbstverständlich sind auch andere geeignete Ausgestaltungen möglich. Das Verschlussmittel 4 ist im vorliegenden Ausführungsbeispiel als Membran ausgeführt.

5 Es kann sich dabei um eine Kunststoff- und Gummimembran handeln. Zweckmäßigerweise handelt es sich um einen in einstückiger Ausbildung mit dem Zylinder 1 ausgebildeten Kunststofffilm. Der Zylinder 1 kann zusammen mit dem Kunststofffilm in einem Stück beispielsweise mittels Spritzguss hergestellt werden. In der Flüssigkeit F können - wie in Fig. 6 gezeigt ist - Partikel P suspendiert sein.

Fig. 7 zeigt im Querschnitt eine mikrofluidische Vorrichtung 13, die mehrere nebeneinander liegend weitere Anschlussstücke 14 aufweist. Die weiteren Anschlussstücke 14 sind mit einem weiteren Verschlussmittel 15 verschlossen, so dass eine Kontamination der mikrofluidischen Einrichtung 13 ausgeschlossen ist. Auch bei dem weiteren Verschlussmittel 15 kann es sich um einen Kunststofffilm, eine Gummimembran oder dgl. handeln.

20 Jedes der weiteren Anschlussstücke 14 ist über einen Verbindungskanal 16 mit einem die Verbindungskanäle 16 verbindenden Kanal 17 verbunden. Der Kanal 17 ist ferner über ein erstes Ventil 18 mit einer Eingangsöffnung 19 und über ein zweites Ventil 20 mit einer Ausgangsöffnung 21 verbunden. Die Verbindungskanäle 16 und der Kanal 17 weisen zweckmäßigerweise einen Durchmesser im Bereich von 1 bis 2 mm auf. Sie sind in eine aus transparentem Kunststoff hergestellte Basisplatte 22 eingearbeitet. Jedes der Anschlussstücke 8, 14 weist eine Hohl-nadel 9 zum Durchstoßen des Verschlussmittels 4 auf.

30

Fig. 8 zeigt die mikrofluidische Vorrichtung 13, wobei der zweite Einwegbehälter mit dem Anschluss 3 an das weitere Anschlussstück 14 angeschlossen ist. Die Hohl-nadel 9 durch-

dringt den Anschluss 3, so dass eine dichte Verbindung hergestellt ist. Die Flüssigkeit F kann nunmehr durch die Hohl-
adel 9 in den Verbindungskanal 16 sowie in den Kanal 17 durch
Verschieben des Kolbens 2 in Richtung des Anschlusses 3 be-
5 wegt werden.

Fig. 9 zeigt eine Schnittansicht der mikrofluidischen Ein-
richtung 13 gemäß Fig. 8, wobei hier an sämtlichen weiteren
Anschlussstücken 14 zweite Einwegbehälter angeschlossen sind.

10 Wie aus Fig. 9 ersichtlich ist, kann der Durchmesser der
zweiten Einwegbehälter unterschiedlich ausgeführt sein. Damit
können ggf. an der mikrofluidischen Vorrichtung 13 vorgesehe-
ne Ausnehmungen 7 so ausgeführt werden, dass jeweils nur be-
stimmte Einwegbehälter darin einsetzbar sind. So kann eine
15 Fehlbedienung durch Anschließen eines Einwegbehälters an ein
falsches weiteres Anschlussstück 14 verhindert werden. Die in
Fig. 9 gezeigten weiteren Einwegbehälter sind im Übrigen
identisch mit dem zweiten Einwegbehälter.

20 Fig. 10 zeigt die mikrofluidische Vorrichtung 13 gemäß Fig.
9, wobei hier an die Eingangsöffnung 19 eine Spritze 23 ange-
schlossen ist, in welcher Probenflüssigkeit PF aufgenommen
ist. Mittels der Spritze 23 kann die Probenflüssigkeit PF
beispielsweise in den gegenüberliegenden zweiten Einwegbehäl-
25 ter gedrückt werden. Dazu ist es erforderlich, das erste Ven-
til 20 zu öffnen und einen weiteren Kolben 24 eines weiteren
Einwegbehälters 25 niedergedrückt zu halten. In diesem Fall
wird die Probenflüssigkeit PF über den Verbindungskanal 16 in
den der Spritze 23 gegenüberliegenden Einwegbehälter ge-
30 drückt. Durch den aufgebrachten Druck wird ein darin befind-
licher Kolben 24 verschoben (siehe Fig. 11).

Anschließend kann die überführte Probenflüssigkeit PF beispielsweise durch Niederdrücken des Kolbens 2 mit der im Zylinder 1 enthaltenen Flüssigkeit F gemischt werden. Dazu ist es erforderlich, den Kolben 2 niederzudrücken und wiederum
 5 den zweiten Kolben 24 in seiner Position festzuhalten, sowie das erste 18 und das zweite Ventil 20 geschlossen zu halten (siehe Fig. 12). Bei dem ersten und/oder zweiten Ventil kann es sich um ein einfach ausgeführtes Einwegventil handeln, welches als Ventilkörper beispielsweise eine federbelastete
 10 Kugel oder einen federbelasteten Kegel aufweist. Ein solches Einwegventil ist so angeordnet, dass damit unter Druck ein Flüssigkeitsstrom in Richtung des Kanals möglich ist und durch einen im Kanal erzeugten Druck der Ventilkörper in seine Verschlussstellung gedrückt wird. Indem der Ventilkörper
 15 von außen von seiner Verschlussstellung weg bewegt wird, kann eine Entleerung durch das Ventil erfolgen.

Durch eine programmgesteuerte vorgegebene Bewegung der Kolben 2, 24 der Einwegbehälter kann die Probeflüssigkeit PF nach-
 20 einander mit mehreren unterschiedlichen Flüssigkeiten beaufschlagt werden. Sie kann intensiv mit den Flüssigkeiten gemischt werden. Es ist beispielsweise ein einfacher Aufschluss von in der Probenflüssigkeit PF enthaltenen Zellen möglich. Sobald die Zellen aufgeschlossen sind, können darin enthal-
 25 tende DNA-Moleküle durch in den Einwegbehältern aufgenommenen Flüssigkeiten enthaltende magnetische beads abgetrennt und zur Analyse einem weiteren Nachweisverfahren zugeführt werden.

30 Fig. 13 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel einer mikrofluidischen Einrichtung 13. Sie weist im Gegensatz zu der in den Fig. 7 bis 12 gezeigten mikrofluidischen Einrichtung 13 in paralleler Anordnung Ausnehmungen 7 zum Einschieben von

Einwegbehältern (hier nicht gezeigt) auf. Die Ausnehmungen 7 weisen an ihren den Anschlussstück 8 gegenüberliegenden Ende erste Rastmittel 26 auf. Die ersten Rastmittel 26 dienen dazu, dass ein die Ausnehmung 7 einmal eingeschobener Einwegbehälter nicht mehr ohne weiteres aus der Ausnehmung 7 entfernt werden kann. Ein Abstand A zwischen dem ersten Rastmittel 26 und dem Anschlussstück 8 ist so gewählt, dass ein Einwegbehälter vollständig in die Ausnehmung 7 eingeschoben werden kann, ohne dass dabei ein an dessen Anschluss 3 vorgesehenes Verschlussmittel 4 von der Hohlneedle 9 durchstoßen wird. Der Einwegbehälter kann also unverlierbar mit der mikrofluidischen Einrichtung vorgelegt werden. Zur Inbetriebnahme der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es lediglich noch erforderlich, den Einwegbehälter in Richtung des Anschlussstücks 8 zu bewegen und damit an die mikrofluidische Einrichtung 13 anzuschließen.

Die Schnittansichten Fig. 14a bis 14c zeigen eine vorteilhafte Ausgestaltung des Anschließens des Einwegbehälters an die mikrofluidische Einrichtung 13. Mit 27 sind zweite in der Ausnehmung 7 in der Nähe des Anschlussstücks 8 vorgesehene Rastmittel bezeichnet. Im Bereich des Anschlusses 3 des Einwegbehälters sind am Zylinder 1 dritte Rastmittel 28 vorgesehen, die korrespondierend zu den zweiten Rastmitteln 25 ausgebildet sind. Die Hohlneedle 9 ist mit einem, z. B. als O-Ring ausgeführten, Dichtmittel 29 versehen.

In der in Fig. 14a gezeigten ersten Position ist der Einwegbehälter in die Ausnehmung 7 der mikrofluidischen Einrichtung 13 eingeschoben. Es ist keine dichtende Verbindung zwischen dem Anschluss 3 und dem an der Hohlneedle 9 vorgesehenen Dichtmittel 29 hergestellt. Das Verschlussmittel 4 ist verschlossen.

Bei der in Fig. 14b gezeigten zweiten Position befindet sich der Einwegbehälter in einer ersten Raststellung. In dieser Stellung übergreift der Anschluss 3 das Dichtmittel 29. Der Anschluss 3 verschließt damit flüssigkeitsdicht die durch die Hohl-
5 Hohnadel 9 gebildete Öffnung.

In Fig. 14c befindet sich der Einwegbehälter in einer zweiten Rastposition. Die Hohl-
10 Hohnadel 9 durchdringt das Verschlussmittel 4 (hier nicht gezeigt). Es ist eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Hohl-
Hohnadel 9 und dem Einwegbehälter hergestellt.

Aus den Ausführungsbeispielen ist ohne weiteres ersichtlich, dass sich die vorgeschlagene mikrofluidische Einrichtung ohne
15 weiteres mit den unterschiedlichsten Kombinationen von Reagenzien, Agenzien, Puffern und dgl. bestücken lässt. Die vorgeschlagene Vorrichtung lässt sich für verschiedenste Assays verwenden. Dazu ist es lediglich erforderlich, die Einweg-
20 behälter mit den dafür erforderlichen Reagenzien, Agenzien und dgl. zu befüllen. Die Einwegbehälter selbst und die mikrofluidische Einrichtung müssen dazu nicht geändert werden. Sie können gleichwohl äußerst preisgünstig aus spritzgegossenem Kunststoff hergestellt werden. Das ermöglicht es, die Einweg-
25 behälter ebenso wie die mikrofluidische Einrichtung als Wegwerfteil auszuführen. Gleichwohl wird damit eine äußerst präzise Reaktionsführung erreicht. In den Einwegbehältern können definierte Konzentrationen und Volumina ohne weiteres vorgehalten werden. Da das vorgeschlagene System vollständig geschlossen ausgeführt ist, wird eine Kontamination vermieden.
30 Die vorgeschlagene Vorrichtung eignet sich hervorragend zum automatisierten Nachweis von DNA oder ähnlichen biochemischen Molekülen. Ein dazu vorzusehendes Gerät zur automatischen

Steuerung der Bewegungen der Kolben 2, 24 der Einwegbehälter kann relativ einfach und kostengünstig ausgeführt werden. Ein solches Gerät erfordert keinen besonders hohen Wartungsaufwand, da ein Austritt von Flüssigkeiten aus der vorgeschlagenen Vorrichtung nicht stattfindet. Die vorgeschlagenen Einwegbehälter erlauben eine einfache Logistik und Lagerhaltung.

Bezugszeichenliste

| | | |
|----|----|-----------------------------|
| | 1 | Zylinder |
| | 2 | Kolben |
| 5 | 3 | Anschluss |
| | 4 | Verschlussmittel |
| | 5 | Vorsprung |
| | 6 | Aufnahme |
| | 7 | Ausnehmung |
| 10 | 8 | Anschlussstück |
| | 9 | Hohlnadel |
| | 10 | Schubstange |
| | 11 | Rückhaltemittel |
| | 12 | Eingriffsmittel |
| 15 | 13 | mikrofluidische Vorrichtung |
| | 14 | weiteres Anschlussstück |
| | 15 | weiteres Verschlussmittel |
| | 16 | Verbindungskanal |
| | 17 | Kanal |
| 20 | 18 | erstes Ventil |
| | 19 | Eingangsöffnung |
| | 20 | zweites Ventil |
| | 21 | Ausgangsöffnung |
| | 22 | Basisplatte |
| 25 | 23 | Spritze |
| | 24 | weiterer Kolben |
| | 25 | weiterer Einwegbehälter |
| | 26 | erstes Rastmittel |
| | 27 | zweites Rastmittel |
| 30 | 28 | drittes Rastmittel |

A Abstand

F Flüssigkeit
P Partikel
PF Probenflüssigkeit

Patentansprüche

1. Verwendung eines Einwegbehälters, welcher einen Zylinder (1) mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (2, 24) und
5 einen an einem dem Kolben (2, 24) gegenüberliegenden ersten Ende (E1) des Zylinders (1) vorgesehenen Anschluss (3) aufweist, zur Erzeugung einer Druckdifferenz in einer mikrofluidischen Vorrichtung (13) und zur Bereitstellung eines Mittels (F, P) zur Bearbeitung von Molekülen und/oder als Reaktionsgefäß.
10
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Mittel (F, P) zur Bearbeitung eine Flüssigkeit, ein Gel oder ein Feststoff oder eine Kombination daraus ist.
15
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Feststoff zumindest einen der folgenden Bestandteile umfasst: lösliche oder suspendierbare Partikel, Lyophilisat, chromatografisches Material, vorzugsweise einen Ionentauscher oder eine Affinitätsmatrix.
20
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Mittel (F, P) zur Bearbeitung aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Lyseflüssigkeit, Elutionsflüssigkeit, Pufferlösung, beads, Enzyme, Primer, Reaktanten, Agenzien.
25
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bearbeitung eine Analyse, Synthese, Aufreinigung und/oder Erhöhung der Konzentration der Moleküle ist.
30
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Einwegbehälter mit dem Mittel zur Bearbeitung vollständig gefüllt ist.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Kolben (2, 24) aus einem elastischen Werkstoff, vorzugsweise aus Gummi oder Kunststoff, hergestellt ist.

5

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Kolben (2, 24) zumindest eine umlaufende im Querschnitt symmetrische Dichtung aufweist.

10

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Kolben (2, 24) korrespondierend zum Anschluss (3) ausgebildet ist, so dass bei am ersten Ende (E1) anliegendem Kolben (2, 24) eine vollständige Entleerung des Zylinders (1) und ggf. des Anschlusses (3) möglich ist.

15

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Kolben (2, 24) ein Mittel (12) zum Eingriff eines Schub- und/oder Schleppmittels aufweist.

20

11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei am Kolben (2, 24) ein Schub- und/oder Schleppmittel (10) angebracht ist.

25

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Schub- und/oder Schleppmittel (10) am freien Ende ein Mittel zum Eingriff in eine Schub- und/oder Schleppvorrichtung aufweist.

30

13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Zylinder (1) aus einem transparenten oder einem lichtundurchlässigen Material hergestellt ist.

14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Zylinder (1) aus einem elastischen Kunststoff, vorzugsweise Polypropylen, hergestellt ist.

5 15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Anschluss (3) mit einem Verschlussmittel (4) verschlossen ist.

10 16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verschlussmittel (4) eine Gummi- oder Kunststoffmembran, eine Kugel, einen Kegel oder ein Verschluss-Zylinder ist.

15 17. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kugel, der Kegel und/oder der Verschluss-Zylinder aus einem inerten Kunststoff oder aus Glas hergestellt sind.

20 18. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei an einem dem Anschluss (3) gegenüberliegenden zweiten Ende (E2) des Zylinders (1) ein radial nach innen vorspringender, eine Verschiebung des Kolbens (2, 24) aus dem Zylinder (1) blockierender Vorsprung (11) vorgesehen ist.

25 19. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ein Mittel zum automatischen Auslesen von Informationen über das im Einwegbehälter aufgenommene Mittel (F, P) zur Bearbeitung vorgesehen ist.

30 20. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Mittel ein Barcode, ein Transponder, ein Chip oder eine spezifische Formgebung ist.

21. Mikrofluidische Vorrichtung zur Bearbeitung von Molekülen mit einer mindestens einen Kanal (16, 17) zur Beförderung einer Probe (PF) aufweisenden Einrichtung (13),

5 wobei am Kanal (16, 17) mindestens zwei Anschlussstücke (8, 14) zum Anschließen zweier Einwegbehälter vorgesehen sind,

wobei jeder der Einwegbehälter einen Zylinder (1) mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (2, 24) und einen an einem dem Kolben (2, 24) gegenüberliegenden ersten Ende (E1) des Zylinders (1) vorgesehenen Anschluss (3) aufweist, und

10 wobei die Einwegbehälter mit dem daran vorgesehenen Anschluss (3) jeweils an einem der Anschlussstücke (8, 14) angeschlossen sind, so dass durch Verschieben einer der Kolben (2, 24) Flüssigkeit (F) durch den Kanal (16, 17) beförderbar ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, wobei der Kanal (16, 17) ein Kanalsystem aus mehreren miteinander verbundenen Kanälen ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, wobei der Kanal (16, 17) oder das Kanalsystem zumindest abschnittsweise mäanderrförmig ausgebildet ist.

25 24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 23, wobei die Einrichtung (13) in Verbindung mit dem Kanal (16, 17) eine mikrofluidische Mischkammer und/oder einen mikrofluidischen Reaktionsraum und/oder einen mikrofluidischen Detektionsraum und/oder eine Blasenfalle aufweist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 24, wobei der Kanal (16, 17) einen Durchmesser von höchstens 2 mm, vorzugsweise weniger als 1,5 mm, aufweist

5 26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 25, wobei die Einrichtung (13) zumindest ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Mittel aufweist: Sensoren, Elektroden, Heizdrähte, Siebe, Filter, Membranen, Affinitätsmatrix, vorgelegte Substanz, Magnet.

10 27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 26, wobei ein das Anschlussstück (8, 14) mit dem Kanal (17) verbindender Verbindungskanal (16) vorgesehen ist.

15 28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 27, wobei eine mit dem Kanal (17) verbundene, vorzugsweise mittels eines ersten Ventils (18), verschließbare Eingangsöffnung (19) vorgesehen ist.

20 29. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 28, wobei eine mit dem Kanal (18) verbundene, vorzugsweise mittels eines zweiten Ventils (20), verschließbare Ausgangsöffnung (21) vorgesehen ist.

25 30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 29, wobei durch das Verschieben eines der Kolben (2, 24) Flüssigkeit (F) in den anderen Einwegbehälter beförderbar ist.

30 31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 20, wobei jedes Anschlussstück (8, 14) einen Rohrstutzen, vorzugsweise eine Hohlneedle (9), zum Öffnen eines den Anschluss (3) verschließenden Verschlussmittels (4) aufweist.

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 31, wobei das Anschlussstück (8) und/oder der Rohrstutzen mit einem weiteren Verschlussmittel (15) verschlossen ist.

5 33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 32, wobei der Einwegbehälter ein Einwegbehälter nach einem der Ansprüche 1 bis 20 ist.

10 34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 33, wobei jeder der Einwegbehälter einen zu den Anschlussstücken (8, 14) korrespondierenden Anschluss (3) aufweist.

15 35. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 34, wobei die Einrichtung (17) mindestens eine zum Außendurchmesser des Einwegbehälters korrespondierende, vorzugsweise zylindrische, Ausnehmung (7) zum Führen des Anschlusses (3) des Einwegbehälters in eine Eingriffsposition mit dem Anschlussstück (8, 14) aufweist.

20 36. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 35, wobei die Einrichtung des Weiteren ein Mittel zum Fixieren des Einwegbehälters in einer relativ zum Anschlussstück festen Stellung aufweist.

25 37. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 36, wobei das Mittel zum Fixieren ein Mittel zum Halten des in die Ausnehmung (7) vollständig eingeschobenen und in das Anschlussstück (8, 14) eingreifenden Einwegbehälters in einer fixierten Position aufweist.

30 38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 37, wobei das Mittel zu Halten zumindest ein das zweite Ende (E2) des Einwegbehälters randlich umgreifendes erstes Rastmittel (26) ist.

39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 38, wobei ein Abstand (A) zwischen dem ersten Rastmittel (26) und dem Anschlussstück (8) so gewählt ist, dass der Einwegbehälter in die Ausnehmung (7) einführbar ist, ohne dass ein daran vorgesehenes Verschlussmittel (4) geöffnet wird.

40. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 39, wobei der/die Einwegbehälter mit ungeöffnetem Verschlussmittel (4) in der Ausnehmung (7) aufgenommen ist/sind.

41. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 40, wobei am Zylinder (1) des Einwegbehälters und/oder an der Innenwand der Ausnehmung (7) zweite Rastmittel (27) vorgesehen sind.

15

42. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 41, wobei die zweiten Rastmittel (27) so ausgebildet sind, dass der Einwegbehälter in eine erste Rastposition verschiebbar ist, in welcher der Anschluss (3) das Anschlussstück (8) flüssigkeitsdicht verschließt.

20

43. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 42, wobei die zweiten Rastmittel (27) so ausgebildet sind, dass der Einwegbehälter von der ersten in eine zweite Rastposition verschiebbar ist, in welcher der Anschluss (3) das Anschlussstück (8) flüssigkeitsdicht verschließt und der Rohrstutzen (9) das Verschlussmittel (4) durchstößt.

25

44. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 43, wobei im Kanal Flüssigkeit vorgelegt ist.

30

45. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 44, wobei mehrere Ausnehmungen (7) in paralleler Anordnung vorgesehen sind.

5 46. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 45, wobei die Einrichtung einstückig aus Kunststoff hergestellt ist.

47. Verfahren zur Bearbeitung von Molekülen mit folgenden Schritten:

10

Bereitstellen mindestens zweier Einwegbehälter, von denen jeder einen Zylinder (1) mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (2, 24) und einen an einem dem Kolben (2, 24) gegenüberliegenden ersten Ende (E1) des Zylinders (1) vorgesehenen

15 Anschluss (3) aufweist,

Bereitstellen einer mikrofluidischen Einrichtung (13) mit mindestens einem Kanal (16, 17), wobei am Kanal (16, 17) mindestens zwei Anschlussstücke (8, 14) zum Anschließen der Einwegbehälter vorgesehen sind,

20

Anschließen der Einwegbehälter mit den daran vorgesehenen Anschlüssen (3) an den Anschlussstücken (8, 14),

25 Verschieben eines der Kolben (2, 24), so dass eine Flüssigkeit (F) in dem Kanal (16, 17) befördert wird.

48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei die Flüssigkeit (F) in einem der Einwegbehälter enthalten ist.

30 49. Verfahren nach Anspruch 47 oder 48, wobei die Flüssigkeit (F) vom einen in den anderen Einwegbehälter befördert wird.

50. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 49, wobei beim Befüllen eines der Einwegbehälter der darin aufgenommene Kolben (2, 24) durch den Flüssigkeitsdruck verschoben wird.

5 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 50, wobei durch Verschieben eines der Kolben (2, 24) eine im Kanal (16, 17) befindliche Flüssigkeit in einen vorgegebenen, vorzugsweise mäanderförmig ausgebildeten, Abschnitt des Kanals (16, 17) und/oder eine mikrofluidische Mischkammer und/oder einen
10 mikrofluidischen Reaktionsraum und/oder einen mikrofluidischen Detektionsraum und/oder eine Blasenfalle verschoben wird.

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 51, wobei zur
15 Steuerung der Bewegung der Flüssigkeit im Kanal (16, 17) mindestens ein darin vorgesehene Ventil (18, 20) gemäß einem vorgegebenen Programm geöffnet und/oder geschlossen wird.

53. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 52, wobei der Einwegbehälter in eine an der mikrofluidischen Einrichtung
20 vorgesehene Ausnehmung (7) eingeschoben wird.

54. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 53, wobei der Einwegbehälter in der Ausnehmung (7) in eine erste Rastposition verschoben wird, so dass der Anschluss (3) das An-
25 schlussstück (8) flüssigkeitsdicht verschließt.

55. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 54, wobei der Einwegbehälter von der ersten in eine zweite Rastposition verschoben wird, so dass der Anschluss (3) das Anschlussstück
30 (8) flüssigkeitsdicht verschließt und der Rohrstutzen (9) das Verschlussmittel (4) durchstößt.

56. Verfahren nach einem der Ansprüche 47 bis 55, wobei die Flüssigkeit (F) durch das Verschieben der Kolben (2, 24) derart in der Einrichtung (13) befördert wird, dass die zur Durchführung mindestens einer der folgenden Verfahren erforderlichen Schritte ausgeführt werden: Waschen, Aufreinigung, PCR, Detektion.

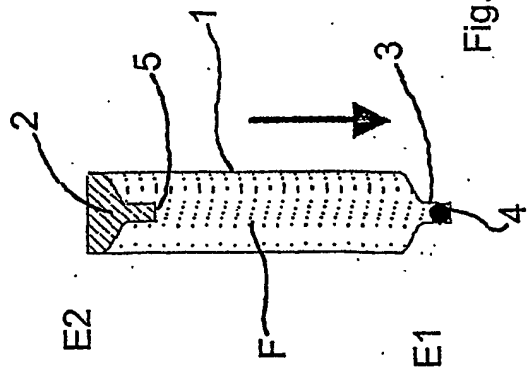


Fig. 1

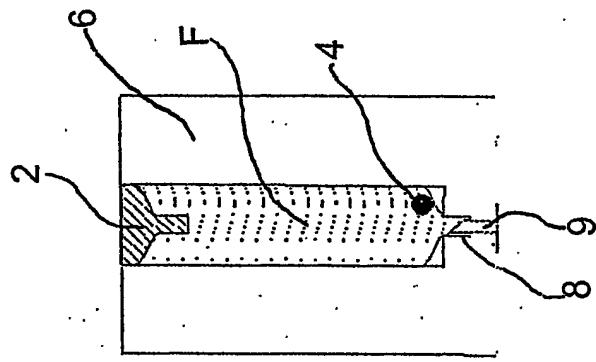


Fig. 3

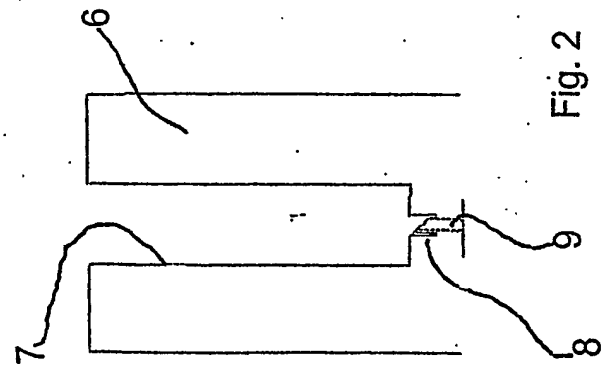


Fig. 2

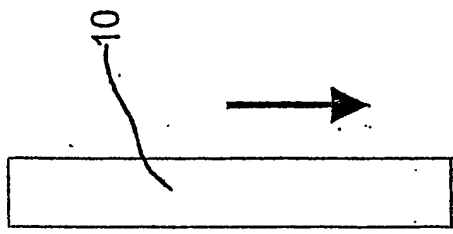


Fig. 4

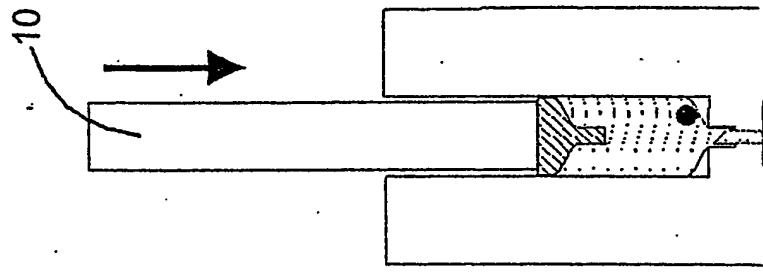


Fig. 5

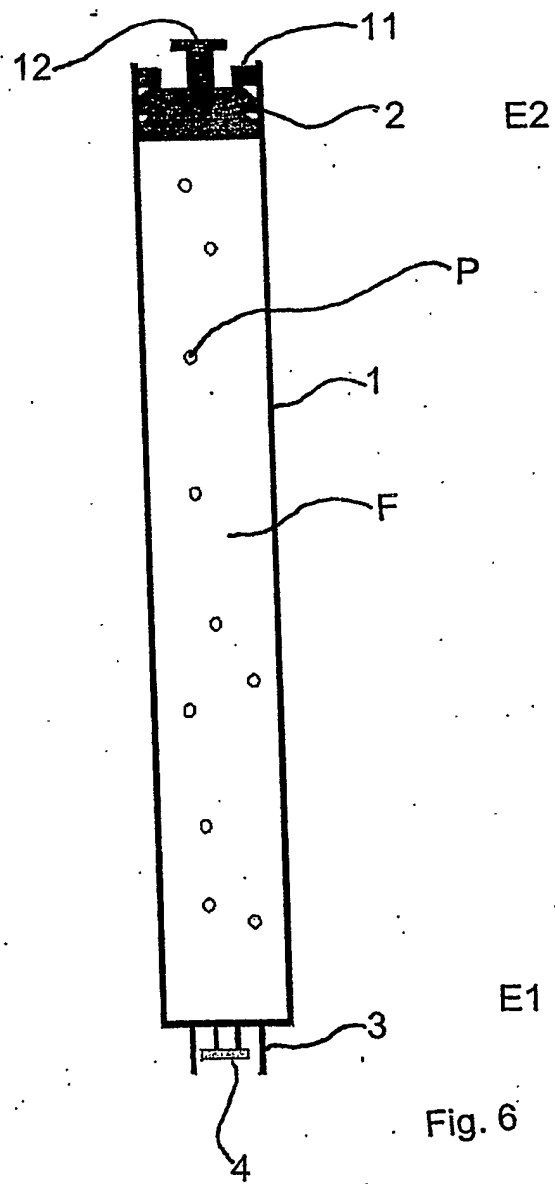
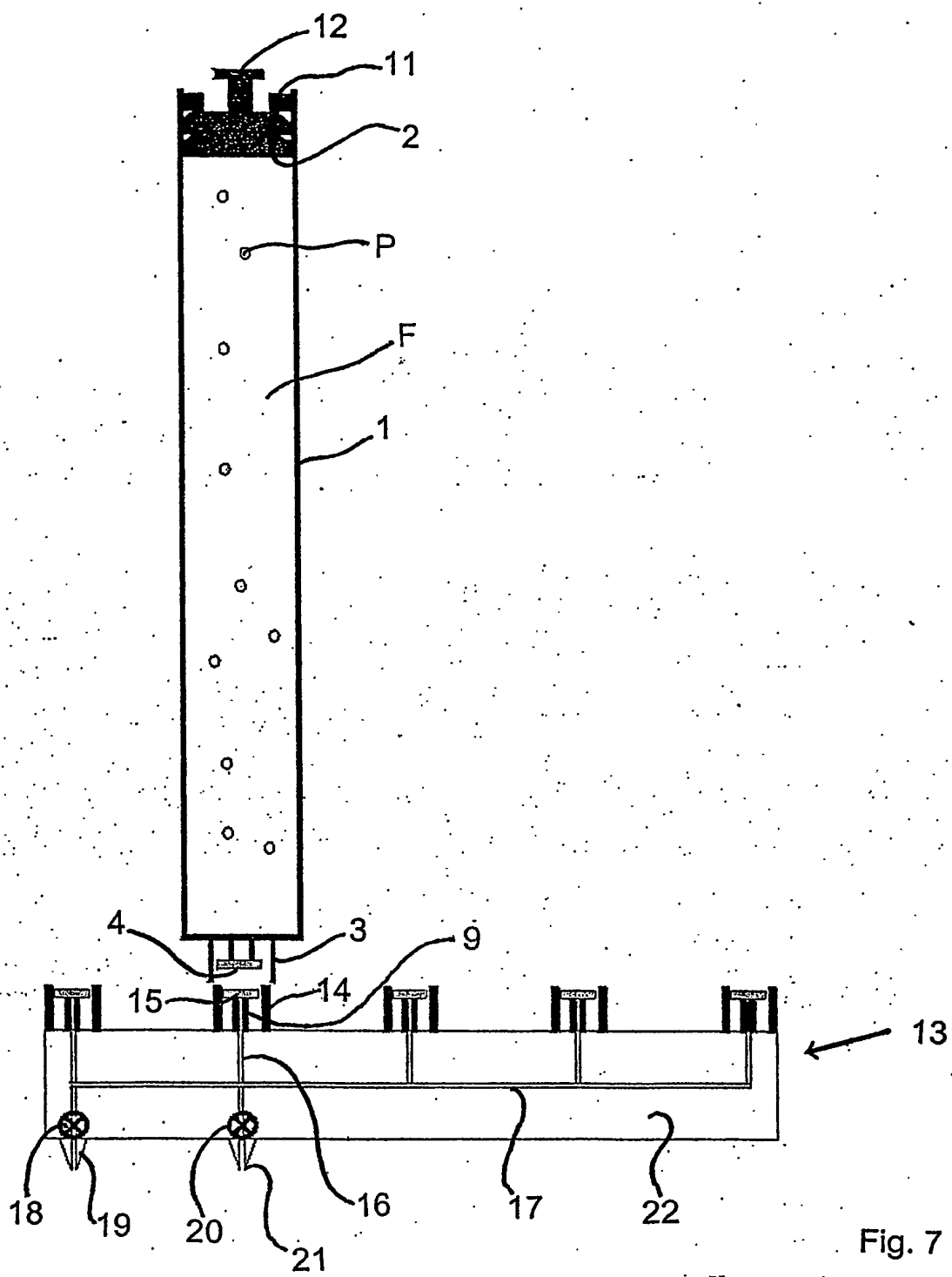


Fig. 6



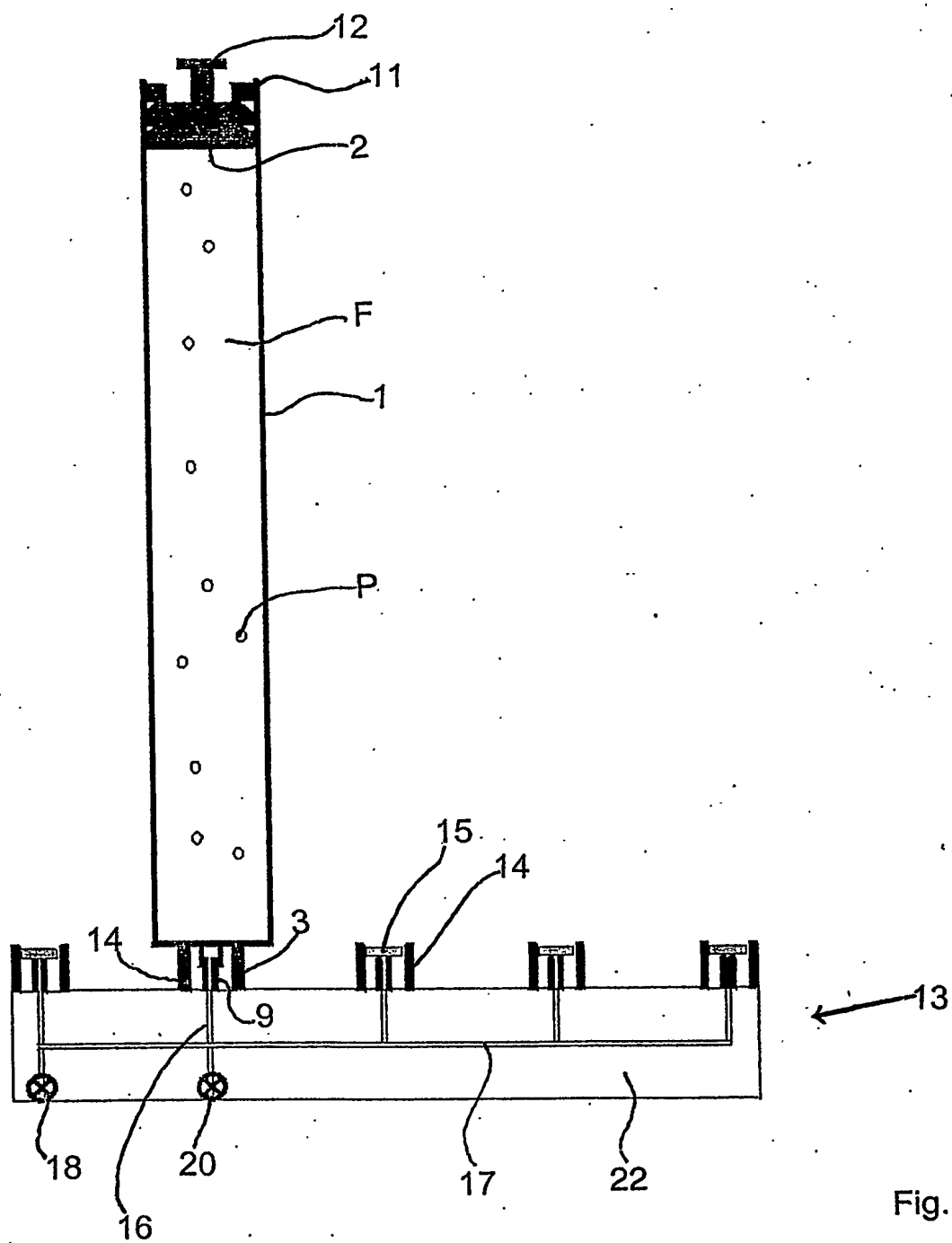


Fig. 8

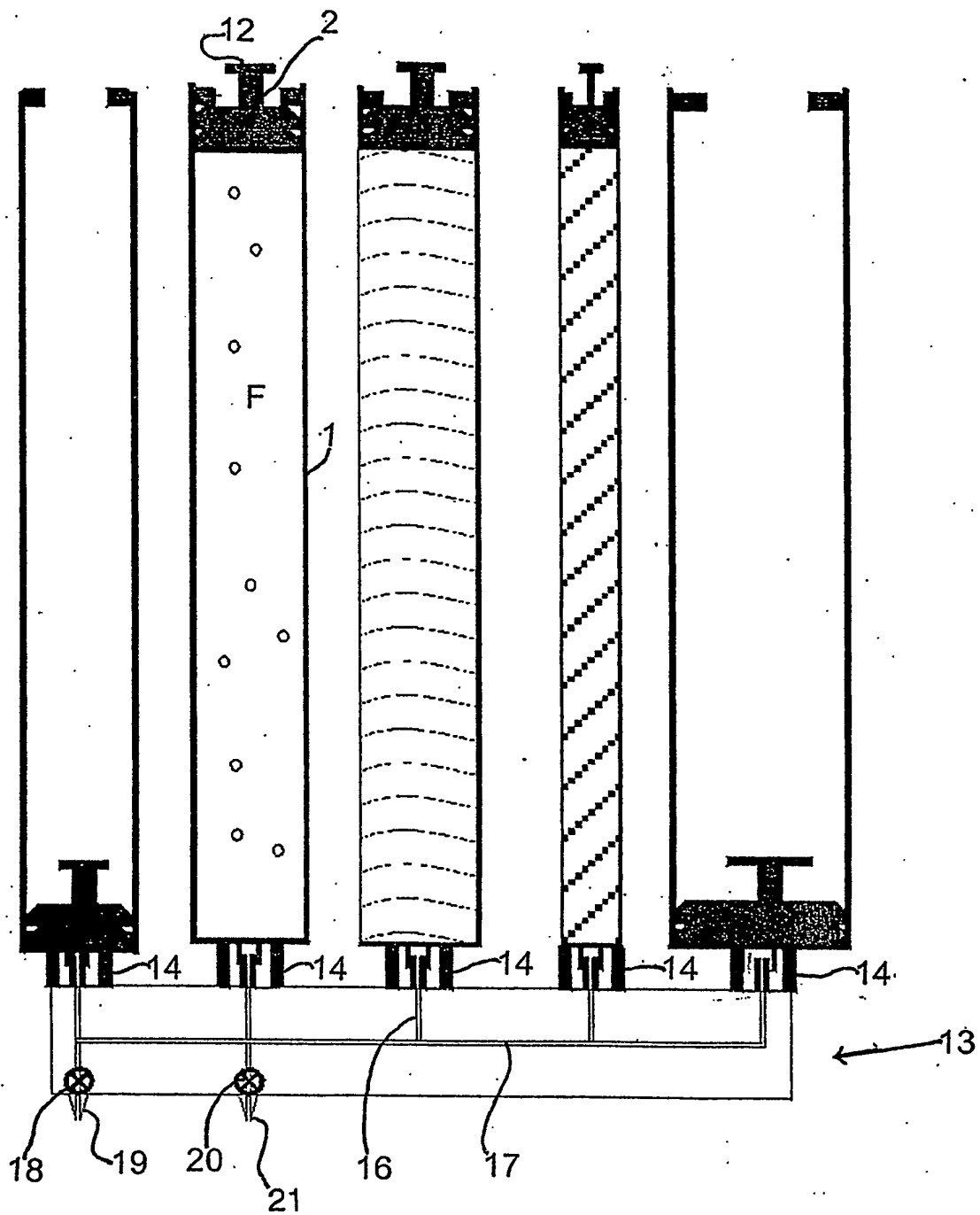


Fig. 9

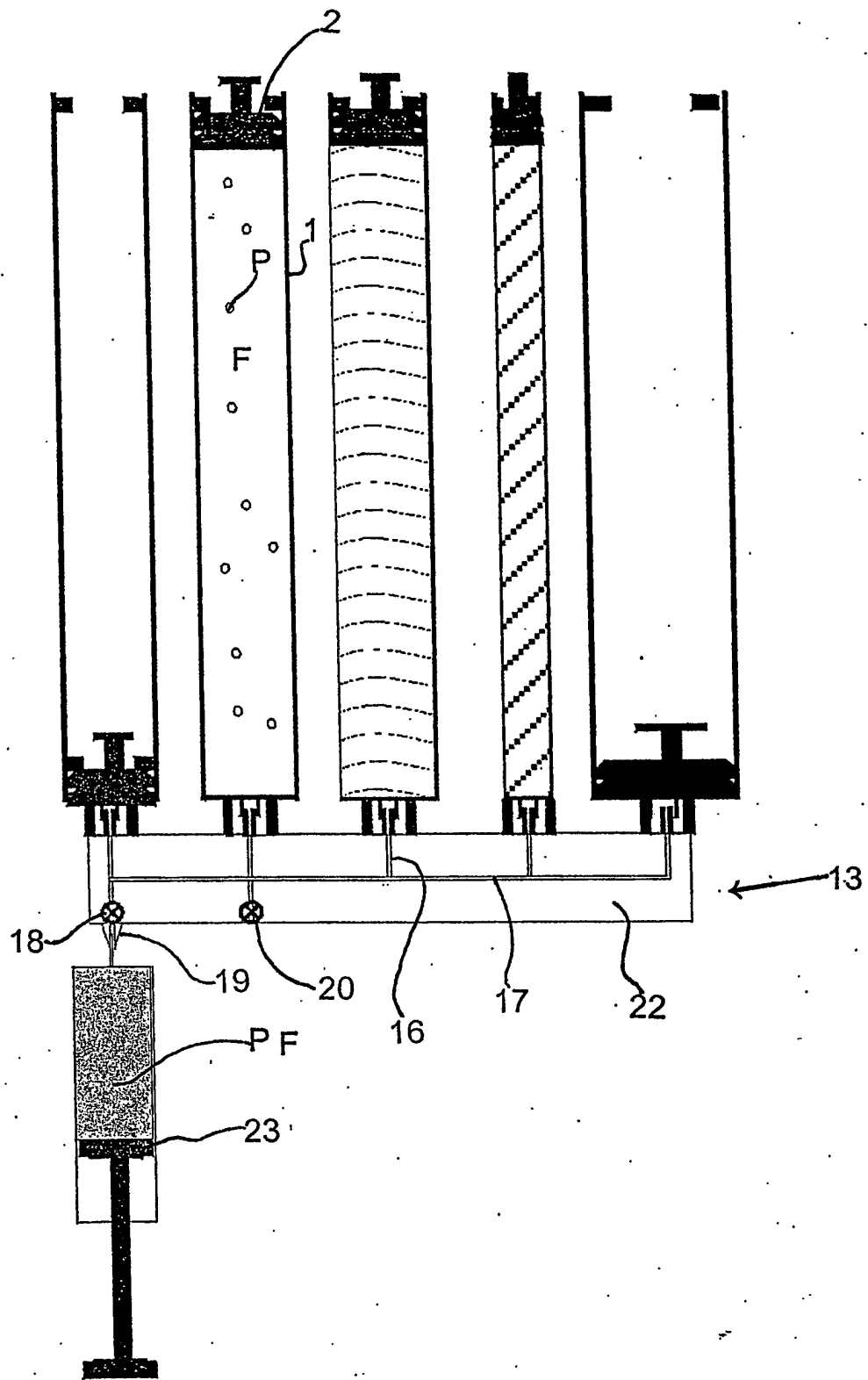


Fig. 10

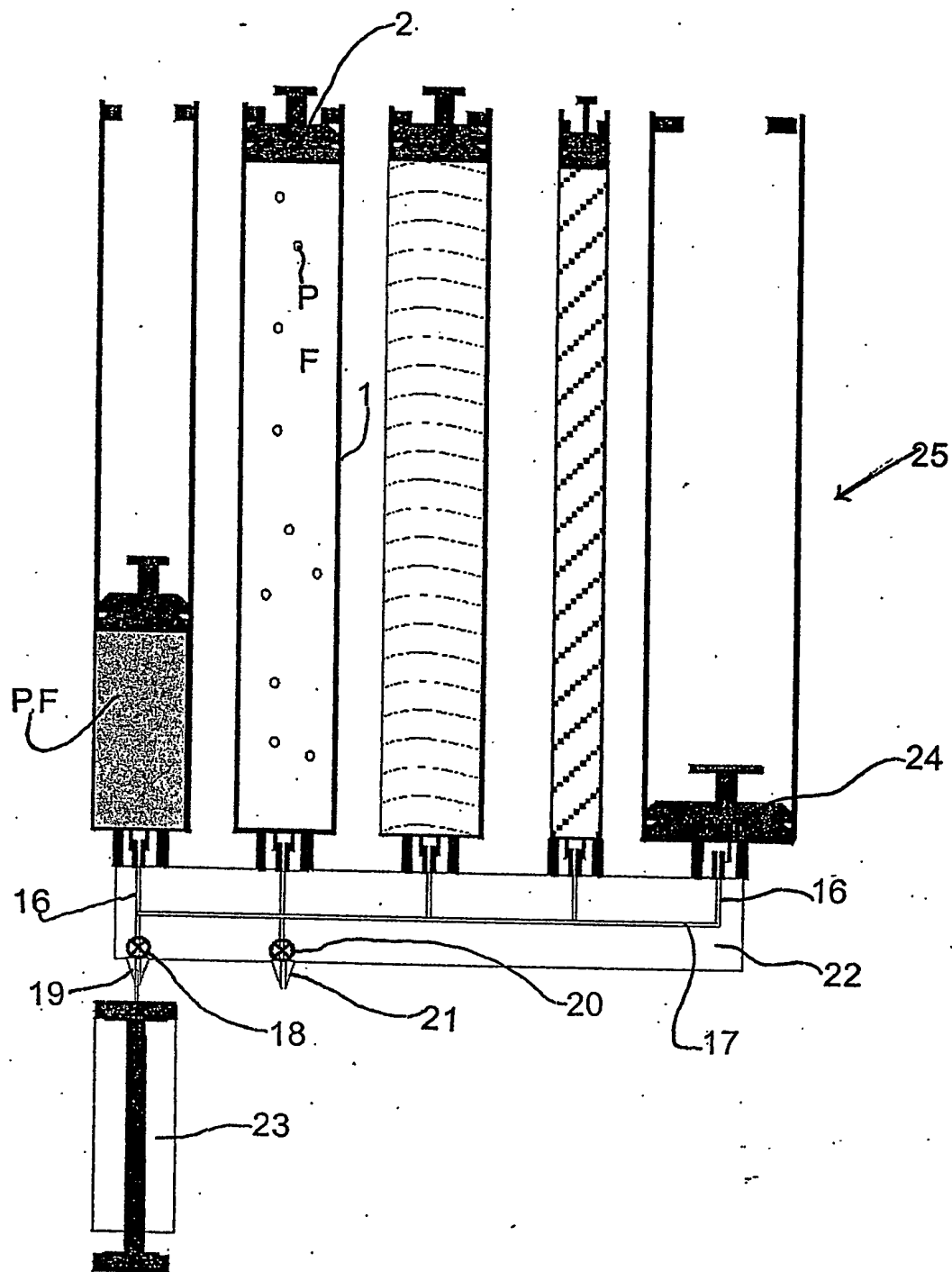


Fig. 11

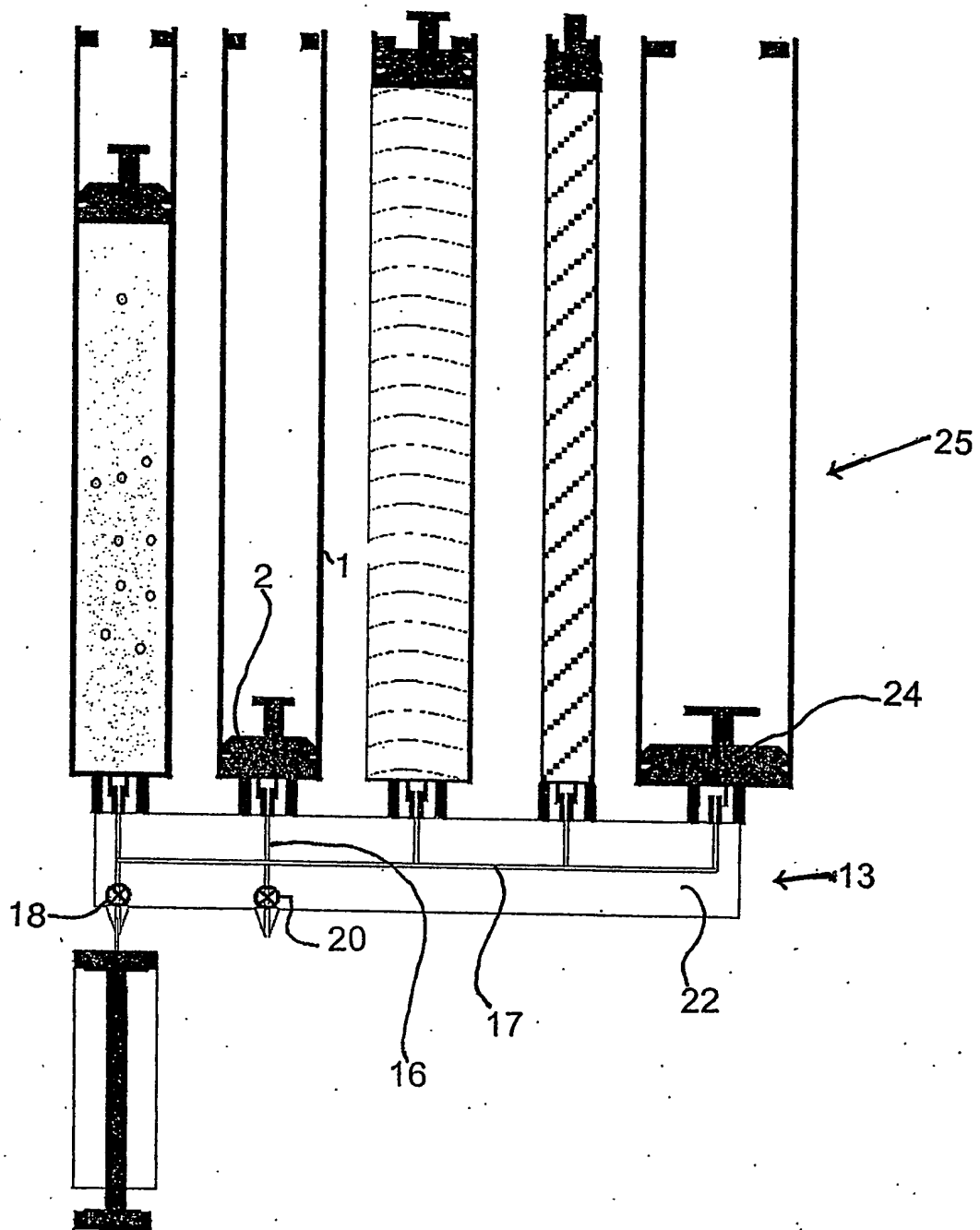


Fig. 12

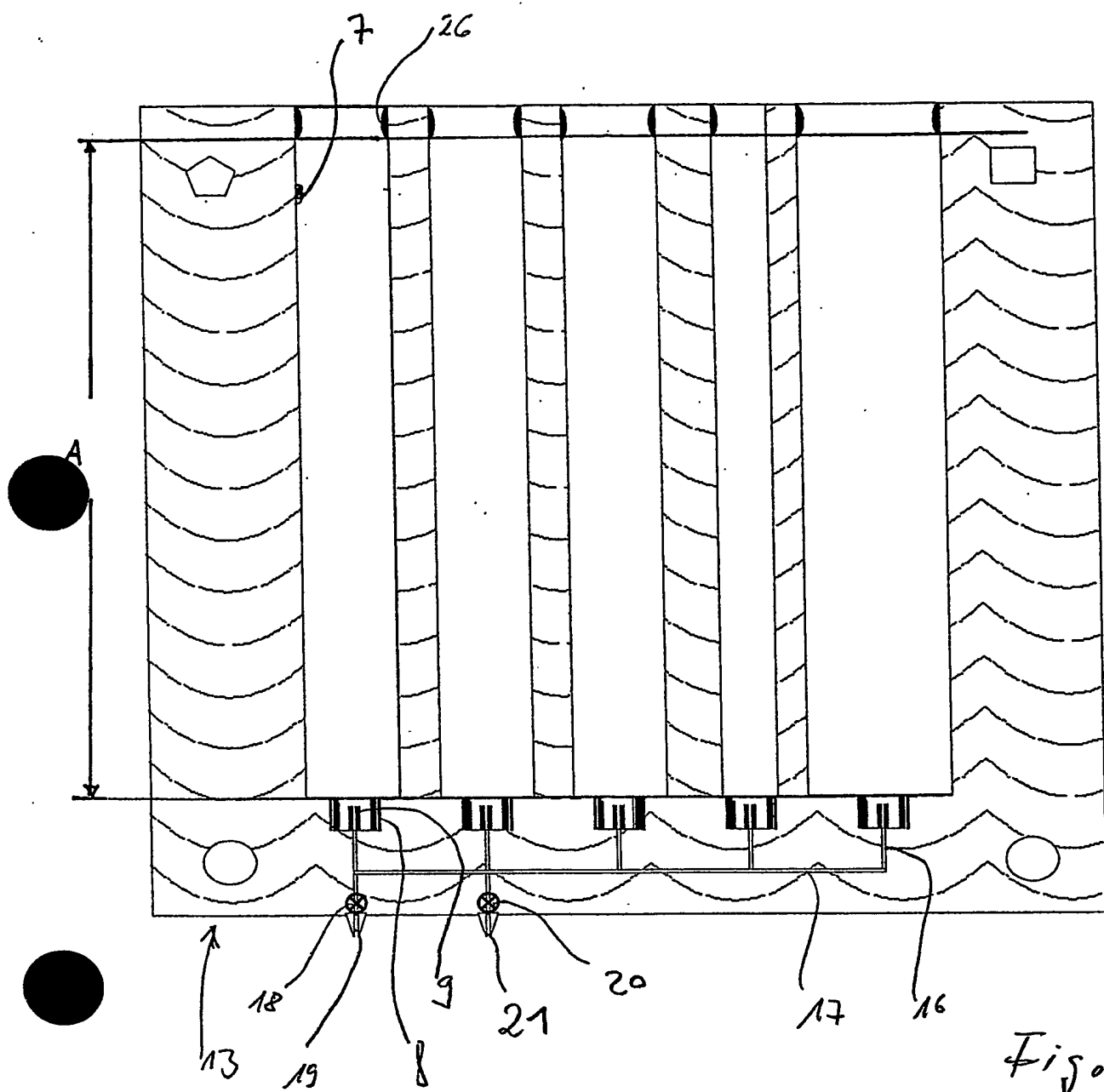
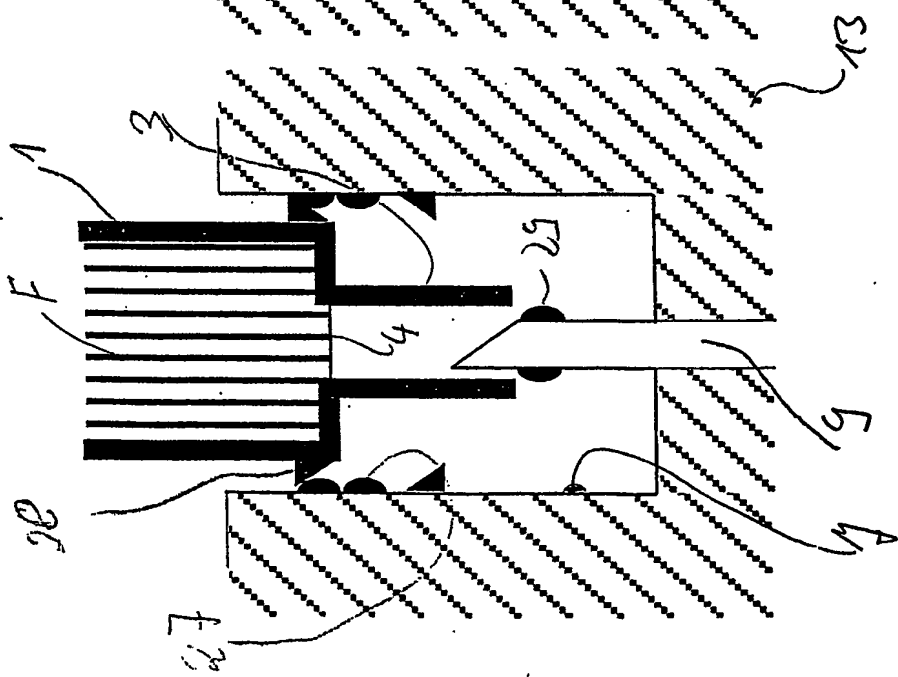
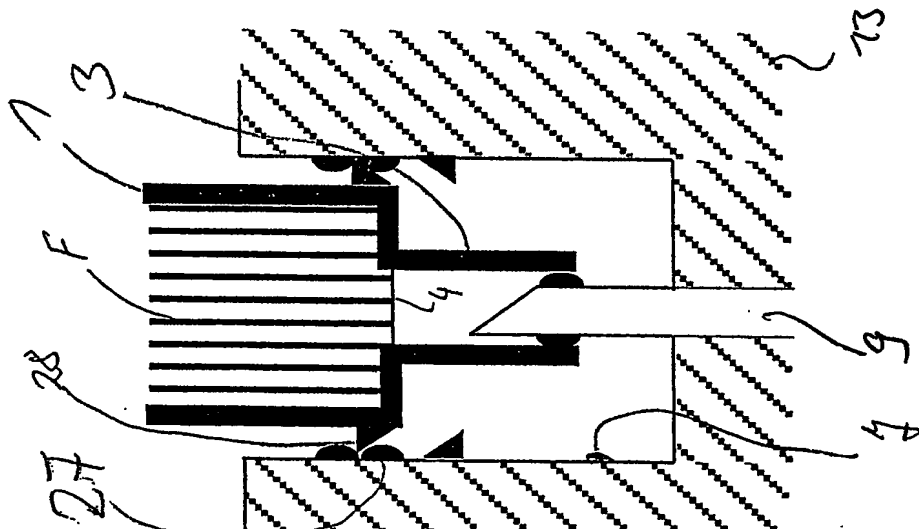
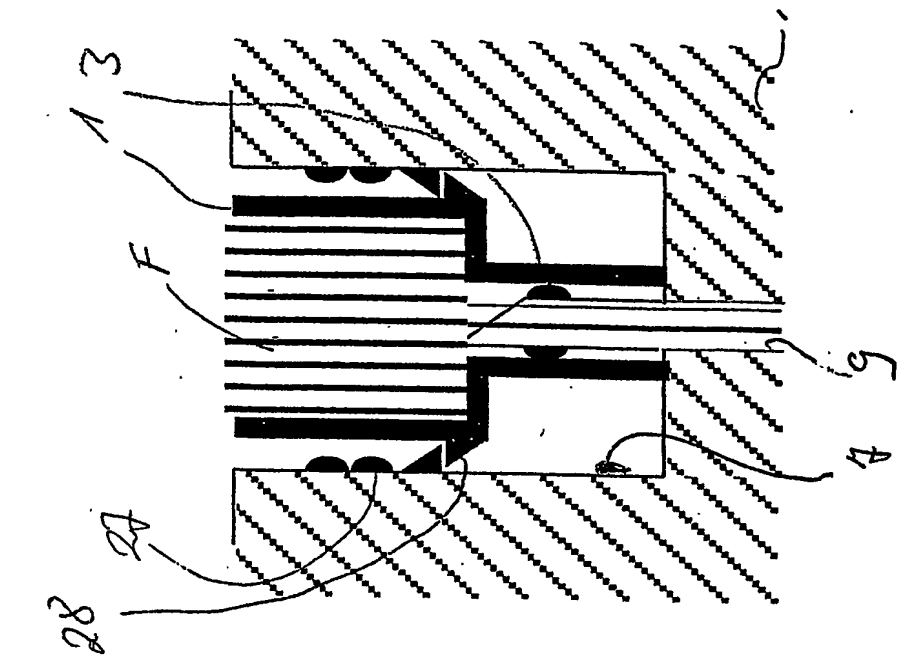


Fig. 13



Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Verwendung eines Einwegbehälters, welcher einen Zylinder (1) mit einem darin verschiebbar geführten Kolben (2, 24) und einem an einem dem Kolben (2, 24) gegenüberliegenden ersten Ende (E1) des Zylinders (1) vorgesehenen Anschluss (3) aufweist, zur Erzeugung einer Druckdifferenz in einer mikrofluidischen Vorrichtung (13) und zur Aufnahme 6 eines Mittels (F, P) zur Bearbeitung von Molekülen und/oder als Reaktionsgefäß.

Fig. 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.